

Medizinische Klinik B, Universitätsspital Basel

Somnolenz unklarer Provenienz – krankheits- oder medikamentös bedingt?

B. L. Hug

Zusammenfassung

Eine 64-jährige Patientin mit bekannter Temporallappenepilepsie wurde zur weiteren Abklärung bei einer Somnolenz unklarer Ätiologie auf die Notfallstation (NFS) zugewiesen. Die Differentialdiagnose blieb eine Herausforderung auch nach Ausschluss einer kraniellen Raumforderung und eines Status epilepticus. Einerseits sind bei Patienten mit bekannter Temporallappenepilepsie psychiatrische Veränderungen mit Dämmerzuständen bekannt und andererseits sind diese Patienten oft wie unsere Patientin polymediziert. Die Medikamentenanamnese kann hier zentral und wegweisend sein, wie auch die Messung von Medikamentenspiegeln im Serum. Medikationsfehler respektive Adverse Drug Events (ADE) sind ein wichtiger Faktor auf NFS: rund 5% der Patienten sind betroffen und rund 3% der Spitaleinweisungen finden aufgrund eines ADE statt. Dies obwohl rund drei Viertel der ADEs verhinderbar wären.

Kürzlich war ein normaler Tagdienst auf der Notfallstation. Morgens um acht besprachen wir im täglichen Journalclub den Artikel von Gian Luca Trifiro *et al.* «Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study» [1]. Wir diskutierten die Häufigkeit von adverse drug events (ADE) auf der Notfallstation und welche Arzneimittel dabei am ehesten betroffen sind.

Keine halbe Stunde später ging der Piepser und eine Hausärztin meldete eine Patientin aufgrund einer seit einer Woche andauernden, unerklärlichen Somnolenz zur weiteren Abklärung an.

Der Fall

In der neu eingerichteten Notfallstation zeigte sich eine 64-jährige Patientin mit einer vorbekannten, langjährigen Temporallappenepilepsie. Sie litt auch an Wahnvorstellungen und Halluzinationen, wobei unklar war, ob diese auf dem Boden komplex-partieller Anfälle oder als genuin psychiatrisches Leiden auftraten. Von der Hausärztin war zu erfahren, dass die Patientin fünf Tage vor Eintritt selbständig ihre Dauermedikation mit Lamotrigin/Lamictal® und Oxcarbazepin/Trileptal® für zwei Tage abgesetzt hatte. Drei Tage vor Eintritt setzte die Hausärztin das Oxcarbazepin/Trileptal® in der Dosierung von 2 × 300 mg wieder an und ergänzte die Therapie aufgrund der psychotischen Symptome mit täglich 2 × 1 mg Haloperidol/Haldol®.

In der Untersuchung zeigte die Patientin bei der Hausärztin ausser der Somnolenz keine neurologischen Ausfälle. Auf der Notfallstation war die Patientin somnolent und afebril, öffnete ihre Augen auf Anruf und Schmerzreize und konnte angeben, dass sie bereits seit einer Woche so schläfrig sei. Fokalneurolologische Ausfälle waren nicht eruierbar, die Reflexe lebhaft und symmetrisch, die Pupillen isokor und lichtreaktiv und ein Meningismus fehlte wie bereits bei der externen Untersuchung. Die Atmung war suffizient und die O₂-Sättigung immer im Normbereich. Hinweise auf Stürze waren weder anamnestisch noch in der klinischen Untersuchung auszumachen. Das Routinelabor zeigte keine Auffälligkeiten mit-

eingeschlossen die Glucose, die Serumspiegel für Oxcarbazepin und Lamotrigin wurden abgenommen. Die Untersuchung durch den Neurologen erbrachte keine weiteren Erkenntnisse, die Computertomografie (CT) des Kopfes wie auch das Elektroenzephalogramm (EEG) waren unauffällig. Bald darauf traf der Befund des Notfall-Toxikologiescreenings ein, welcher einzig für Benzodiazepine positiv zeichnete.

Das Problem

Differentialdiagnostisch standen bei unserer Patientin eine Somnolenz aufgrund von Arzneimitteln im weitesten Sinne, einer quantitativen und qualitativen Bewusstseinsveränderung aufgrund der bekannten Temporallappenepilepsie, eine Meningitis und einer intrakraniellen Raumforderung im Sinne einer Blutung, Ischämie oder Tumor im Vordergrund. Was auf den ersten Blick wie eine Somnolenz aufgrund einer Benzodiazepinintoxikation aussah, erwies sich als differentialdiagnostische Herausforderung.

Mittels CT des Kopfes konnte eine intrazerebrale Raumforderung oder ein Subduralhämatom ausgeschlossen werden. Die Klinik bei der Hausärztin und im Spital sprachen gegen eine akute bakterielle Meningitis der Patientin; deshalb wurde auf eine Lumbalpunktion bei afebriler Patientin ohne Kopfschmerzen oder Meningismus verzichtet. Gegen eine virale Zerebritis sprachen die absolut unauffällige Neurologie, davon ausgenommen die Somnolenz und die fehlenden Hinweise auf ein febriles Geschehen in Anamnese, Status und Labor. Die unauffällige EEG-Ableitung schloss einen Status epilepticus oder eine postiktale Somnolenz weitgehend aus. Es ließe sich hier entgegen, dass eine Benzodiazepineinnahme die EEG-Ableitung im Sinne einer Unterdrückung von Epilepsiepotentialen beeinflussen kann. Das ließ sich in unserem Fall nicht sicher ausschließen, zumal der Benzodiazepinnachweis positiv ausfiel. Somit engte sich die Differentialdiagnose auf einen Medikamentenzwischenfall oder eine psychische Veränderung auf dem Boden der Temporallappenepilepsie ein.

Die Diagnose einer Somnolenz unter Einwirkung von Benzodiazepinen in Kombination mit den ZNS-Suppressoren Oxcarbazepin, Lamotrigin und niedrigdosiertem Haloperidol liegt eigentlich auf der Hand. Störend an der Anamnese war, dass weder der Hausarzt etwas von Benzodiazepinen wusste noch die Patientin und dies trotz mehrmaligem Nachfragen. Keine der vielen genannten Präparatenamen waren ihr bekannt. Das schließt selbstverständlich eine Benzodiazepineinnahme nicht aus, da eine Medikamentenanamnese unvollständig sein oder ein Patient diese bewusst oder unbewusst abweichend schildern kann. Ein weiterer störender Faktor war die durchwegs normale O₂-Sättigung, ein Befund, welcher bei einer postulierten Benzodiazepin-Komedikation oder -Über-

dosierung eher erstaunt. Das war auch der Grund weshalb der Patientin im Verlauf kein Flumazenil/ Anexate® verabreicht wurde.

Eine weitere Herausforderung sind Kreuzreaktionen bei der Benzodiazepinbestimmung im Serum, was zu falsch positiven Resultaten führen kann. Dies ist abhängig vom Nachweisverfahren und wurde vom Carbamazepin beschrieben. Da Oxcarbazepin eine enge chemische Verwandtschaft mit Carbamazepin aufweist und deshalb bei gewissen Immunoassays Kreuzreaktionen hervorrufen kann, wäre eine solche Kreuzreaktion beim Benzodiazepinnachweis prinzipiell denkbar [2]. Das heißt, eine falsch positive Benzodiazepinreaktion konnte zu diesem Zeitpunkt nicht ausgeschlossen werden¹. Die Differentialdiagnose einer psychogenen Somnolenz oder eines Dämmerzustandes bei Temporallappenepilepsie kann in unserem Fall nur per exclusionem gestellt werden. Die Tatsache, dass die Patientin nach einer anamnestischen Dauer des Zustandsbildes von einer Woche im Verlauf weniger Stunden auf der Notfallstation aufklarte dürfte eher gegen einen akuten Reaktionstypus mit Dämmerzustand sprechen, schließt ihn aber grundsätzlich nicht aus, insbesondere nicht beim Vorliegen einer Temporallappenepilepsie.

Nach den oben ausgeführten differentialdiagnostischen Überlegungen blieb die Diagnose einer Somnolenz aufgrund eines Medikationsproblems, eines adverse drug events (ADE) im Vordergrund. Wie häufig sind solche ADEs auf Notfallstationen?

Kehren wir zur eingangs erwähnten Publikation von Trifiro *et al.* zurück.

Adverse Drug Events auf der Notfallstation

Wie sind ADEs genau definiert und wie häufig sind sie auf Notfallstationen? War diese Patientin eine Ausnahme oder sind ADEs ein regelmäßiges Problem auf Notfallstationen?

ADEs sind definiert als ein Schaden, welcher dem Betroffenen zugefügt wird durch die Anwendung von Medikamenten. Miteingeschlossen sind dabei Medikationsfehler, Medikamenteninteraktionen, Versagen der Medikamententherapie oder adverse drug reactions (ADR) [3]. Letzteres sind schädliche Medikamentenwirkungen, welche unerwarteterweise und unbeabsichtigt bei normaler Dosierung auftreten [4]. Unter Berücksichtigung der ADE-Definition müssen wir bei unserer Patientin an eine potentielle Interaktion der von ihr genommenen Arzneimittel denken. Hier bietet sich das Oxcarbazepin an, welches ein starker Induktor der CYP-3A4 Untereinheit

¹ In einer späteren Überprüfung unseres Benzodiazepinassays mit aufsteigenden Konzentrationen von Oxcarbazepin und Lamotrigin über den therapeutischen Bereich hinaus konnten keine Störeinflüsse festgestellt werden.

des P450 Enzymes der Leber ist, sowie Haloperidol als CYP-3A4 Substrat. Dies lässt jedoch eine verminderte Haloperidolwirkung erwarten und nicht eine Somnolenz aufgrund eines erhöhten Haloperidolspiegels. Andere Interaktionen sind bei den anamnestisch erhobenen Arzneimitteln nicht zu erwarten.

ADEs treten relativ häufig auf. In der erwähnten prospektiven Beobachtungsstudie von *Trifiro et al.* wurde bei den 18 854 untersuchten Patienten auf Notfallstationen eine Inzidenz von 3.3% gefunden, wovon über ein Drittel (38.8%) einen schweren Verlauf aufzeigten. Von denjenigen Patienten, welche angaben, Medikamente zu nehmen, waren 13.8% von ADEs betroffen. Eine ähnlich hohe Inzidenz von ADEs von 14.6% fand eine Basler Studie bei hospitalisierten Patienten [5]. Von denjenigen Patienten, welche in *Trifiros* Studie hospitalisiert werden mussten, machten die Patienten mit ADE 4.3% aus. Als Risikofaktoren für ein ADE wurden Alter und weibliches Geschlecht eruiert, als Risikofaktoren für ein schweres ADE Alter und männliches Geschlecht. Wie diese Geschlechtsunterschiede zustande kommen bleibt unklar.

Weitere interessante Ergebnisse der Studie zeigen auf, dass insbesondere nichtsteroidale Antiphlogistika mit 16.5% der ADEs und Antibiotika mit 12.9% der ADEs die häufigsten Arzneimittel im Zusammenhang mit ADEs sind. Die bei unserer Patientin potentiell involvierten Arzneimittelklassen wie Psychopharmaka rangieren mit 7.9% der ADEs weiter hinten; dabei miteingeschlossen sind Sedativa mit 5.1% und Antipsychotika.

Die bei *Trifiro et al.* am häufigsten betroffenen Organsysteme beim Vorliegen eines ADE waren die Haut (23.8%), der Gastrointestinaltrakt (23.6%), das Herz-Kreislaufsystem (13.4%) und an vierter Stelle das Zentralnervensystem mit 10.3%, worunter unsere Patientin fallen würde.

Die durch ADEs verursachten Kosten sind beachtlich. Bei *Trifiro et al.* litten 4.3% der von der Notfallstation aus zu hospitalisierenden Patienten an einem ADE. In einer großen Studie von vier akademischen Lehrspitälern fanden die Untersucher, dass 3.2% der Spitaleinweisungen durch ADEs verursacht waren, wovon 76% verhinderbar gewesen wären [6]. Umgerechnet auf ein Universitätsspital wie Basel mit knapp 700 Betten und 25 000 stationären Eintritten jährlich entspricht das 800 Einweisungen/Jahr aufgrund von ADEs. Dieselben Autoren haben die Zusatzkosten von \$ 6685/ADE (CHF 8680.–²) errechnet. Das bedeutet bei 800 betroffenen Patienten Zusatzkosten von rund CHF 6.5 Mio./Jahr für ADE-bedingte Einweisungen.

Epilog

Wie ging es mit unserer Patientin weiter? Die Patientin klarte innerhalb weniger Stunden zunehmend auf. Aufgrund der mittlerweile ausgeschlossenen Differentialdiagnosen wurde eine Somnolenz im Rahmen der psychiatrischen Erkrankung mit psychotischen Anteilen postuliert. Die Patientin wurde auf die Bettenstation verlegt, wo sich das Bild noch einmal änderte.

Die laborchemischen Analysen der Medikamentenspiegel zeigten einen Oxcarbazepinspiegel von 0.45 mg/l (0.4–2.0) sowie den aktiven Hauptmetaboliten mit 11.8 mg/l (7.0–21.0) rückblickend im therapeutischen Bereich. Der Lamotriginspiegel war aufgrund von Interferenzen mit dem Oxcarbazepinhauptmetaboliten nicht messbar. Das erweiterte chromatographische Screening für die gängigen Benzodiazepine zeigte eine Lorazepamkonzentration von 0.14mg/l (therapeutischer Bereich je nach Indikation 0.01–0.015 oder 0.08–0.25mg/l, toxisch > 0.3 mg/l) Eine Benzodiazepineinnahme konnte damit bestätigt werden. Die Hintergründe der Lorazepam/Temesta®-Einnahme blieben unklar. Der somnolente Zustand dürfte somit am wahrscheinlichsten durch die kombinierte sedative Wirkung von Lamotrigin, Oxcarbazepin, dessen Metaboliten sowie des Lorazepam/Temesta® verursacht worden sein; damit bestätigte sich der erste klinische Eindruck von der Patientin.

Im Verlauf der sechstägigen Hospitalisation erlitt die Patientin fünf epileptische Anfälle. Die antiepileptische Therapie mit Oxcarbazepin/Trileptal® wurde von der Dosierung von 2 × 300 mg auf 2 × 450 mg täglich erhöht und zusätzlich mit Valproinsäure/Orfiril® ergänzt. Anschließend entließ man die Patientin auf ihren Wunsch nach Hause und in die ambulante neurologische Nachsorge.

Lernpunkte

- Der somnolente Patient stellt eine differentialdiagnostische Herausforderung dar.
- Adverse Drug Events (ADE) finden sich bei rund 5% der Patienten auf der Notfallstation und sind in rund drei Vierteln der Fälle verhinderbar.
- 3% der Spitalaufnahmen sind durch ADEs verursacht.
- Die am häufigsten betroffenen Arzneimittel sind NSAR und Antibiotika; auch Antikoagulantien sind häufig involviert.
- Die Medikamentenanamnese ist wichtig einerseits für die weiterführende Behandlung, andererseits zur Erfassung von potentiellen Nebenwirkungen. In Zweifelsfällen kann eine toxikologische Analytik und die Diskussion von Medikamentenspiegeln mit einer Fachperson sehr hilfreich sein.

Danksagung

Ich bin Herrn Dr. A. Scholer, Leiter Chemielabor Universitätsspital Basel, für die interessante Diskussion, die Hinweise und Nachprüfung des Benzodiazepinresultates zu großem Dank verpflichtet.

Literatur

1. Trifiro GL, Calogero G, Menniti Ippolito F et al. Adverse drug events in emergency department population: a prospective Italian study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005; 14: 333–40.
2. Parant F, Bossu H, Gagnieu MC, Ladet G, Moulsmas M. Cross-reactivity of carbamazepin-0,11-epoxide, oxcarbazepine, and 10-hydroxy-carbazepine in two automated carbamazepine immunoassays: PETINIA and EMIT 2000. *Ther Drug Monit* 2003; 25(1): 41–5.
3. Bates DW, Spell N, Cullen DJ et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *Adverse Drug Events Prevention Study Group. JAMA* 1997; 277(4): 307–11.
4. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ et al. System analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. *JAMA* 1995 Jul 5; 274(1): 35–43.
5. Schlienger R, Lüscher TF, Schönenberger RA, Häfeli WE. Academic Detailing Improves Identification and Reporting of Adverse Drug Events. *Pharm World Sci* 1999; 21(3): 110–5.
6. Senst BL, Acheson LE, Genest RP, et al. Practical approach to determine costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Health System Pharm* 2001; 58(12): 1126–32.

Korrespondenzadresse:

Dr. B. L. Hug, Oberarzt Medizinische Klinik B, MBA, Universitätsspital, Petersgraben 4, CH-4031 Basel
E-mail: bhug@uhbs.ch

Summary: Somnolence of unknown origin – illness or drug problem?

A 64 year old female patient with previously known temporal lobe epilepsy (TLE) was admitted to the emergency department (ED) for further investigation of somnolence of unknown origin. Differential diagnosis remained puzzling after exclusion of an intracranial process and status epilepticus. Quantitative and qualitative fluctuations of consciousness are well known to take place in TLE as well as that these patients often are receiving several drugs for their illness. Drug history and measuring serum drug levels are helpful. Adverse Drug Events (ADE) are not rare in EDs: approximately 5% of ED patients are suffering an ADE and about 3% of patients admitted to hospitals are admitted because of an ADE. It is important to realize that three out of four ADEs are estimated to be preventable.